



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Angioedema Hereditário em Idade Pediátrica

Daniela Filipa Mendes Francisco

Julho 2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Angioedema Hereditário em Idade Pediátrica

Daniela Filipa Mendes Francisco

Orientado por:

Dr.ª Joana Fermeiro

Julho 2019

RESUMO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença rara, de transmissão autossômica dominante, caracterizada por episódios recorrentes de angioedema não pruriginoso que tende a ser assimétrico, afetando preferencialmente as extremidades, face e genitais, mas que pode atingir a mucosa digestiva e respiratória. A terapêutica do AEH divide-se em profilaxia de curto e longo prazo e em tratamento da crise aguda, sendo nesta última que se têm verificado avanços significativos com a aprovação de novos fármacos na idade pediátrica.

O caso apresentado refere-se a uma doente de 34 meses, sexo feminino, com antecedentes familiares de AEH. Aos 28 meses foi estabelecido o diagnóstico de AEH com défice quantitativo de C1-Inibidor (C1-INH) aquando da manifestação inaugural, que surgiu em contexto de varicela. Uma vez que o quadro clínico se manifestou por edema das extremidades, optou-se por uma atitude conservadora, pelo que não foi administrada terapêutica.

Na abordagem destes doentes destaca-se a importância do rastreio de descendentes de modo a possibilitar o diagnóstico precoce, do aconselhamento correto e da otimização do tratamento, para que as repercussões na sua Qualidade de Vida (QV) e complicações sejam minimizadas.

ABSTRACT

Hereditary Angioedema (HAE) is a rare disease, with an autosomal dominant inheritance. It is characterized by recurrent episodes of non-pruritic angioedema that tends to be asymmetric, affecting extremities, preferentially, but also face, genitals, and can even affect the digestive and respiratory mucosa. HAE therapy is divided in short and long-term prophylaxis and in acute crisis treatment. Significant improvement has been found in the latter case, with recent pharmaceutical approval for the paediatric age.

The presented clinical report is referred to a 34 months female patient, with family history of HAE. The patient was diagnosed HAE with C1-inhibitor deficiency (C1-INH) at the first HAE manifestation at the age of 28 months, which occurred in the context of varicella. A conservative attitude was assumed due to the clinical manifestations confined to extremities edema, hence, no therapeutics was administered.

In approaching these cases, the importance of screening the offspring must be highlighted in order to allow early diagnosis, as well as the right counselling and treatment optimization, so that repercussions on life quality and complications can be minimized.

PALAVRAS-CHAVE

Angioedema Hereditário; Criança; Classificação; Diagnóstico; Terapêutica.

KEY WORDS

Hereditary Angioedema; Children; Classification; Diagnosis; Therapy.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract.....	4
Palavras-Chave	4
Key Words.....	4
Índice	5
Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	6
Introdução	7
Enquadramento, Definições e Conceitos	7
Classificação	8
Apresentação Clínica	9
Diagnóstico	11
Abordagem Terapêutica.....	13
Caso Clínico	19
Discussão	21
Conclusão.....	22
Agradecimentos.....	23
Bibliografia.....	24

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AEH – Angioedema Hereditário

AE-QoL - *Angioedema Quality of Life Questionnaire*

ATX - Ácido Tranexâmico

C1-INH – C1-inibidor

ECA – Enzima de Conversão da Angiotensina

GI – Gastrintestinal

HSM – Hospital de Santa Maria

IECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

PCR – Proteína C-Reativa

PFC – Plasma Fresco Congelado

QV – Qualidade de Vida

SU – Serviço de Urgência

VS – Velocidade de Sedimentação

VR – Valor de Referência

ϵ -ACA - Ácido- ϵ -aminocapróico

INTRODUÇÃO

O objetivo principal deste trabalho prende-se com a realização de uma revisão narrativa e discussão, perante um caso clínico de Angioedema Hereditário (AEH) em idade pediátrica. Importa referir que se torna pertinente revisitar este tema uma vez que surgiram modificações na própria classificação e novidades terapêuticas para a idade pediátrica.

O trabalho está dividido em três partes: a primeira, corresponde à introdução, onde são desenvolvidos aspetos teóricos acerca do que é o AEH, qual a sua prevalência, classificação, apresentação clínica e diagnóstico e da sua abordagem terapêutica; a segunda, em que é apresentado um caso clínico de uma criança com AEH; e a terceira, onde é feita uma discussão com o objetivo de integrar as duas partes anteriores.

Enquadramento, Definições e Conceitos

O AEH foi primeiramente descrito em 1882, por Quincke, como Edema Angioneurótico devido à influência psicogénica na patologia da doença (1). Posteriormente, em 1888, Osler, definiu-a como uma doença hereditária autossómica dominante, de penetrância incompleta e, em 1962-63, Landerman, Donaldson e Evans descobriram que o AEH se devia a um défice de C1-inibidor (C1-INH) (1).

Este défice de síntese do C1-INH pode ser provocado por diversas mutações no gene do C1-INH (gene SERPING1), localizado no cromossoma 11q12-q13.1c, que podem surgir *de novo*, em cerca de 20-25% dos casos, ou serem transmitidas a partir dos progenitores (1,2).

A prevalência desta doença está estimada em 1:50 000 e não tem predomínio de sexo ou raça. Apesar disso, existem relatos na literatura que podem variar entre 1:10 000 e 1:150 000 pessoas. Em Portugal assume-se que existirão cerca de 200 doentes (1,3).

Angioedema corresponde a uma reação vascular do tecido celular subcutâneo ou da submucosa, que surge pelo aumento da permeabilidade vascular de forma súbita e transitória, e que culmina no edema desses mesmos tecidos (2,4).

Fisiopatologicamente, pode ser classificado em três tipos: o Bradicinérgico, onde se incluem o Hereditário, o Adquirido e o provocado por antihipertensores do grupo dos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), caracterizado pela presença de níveis elevados de bradicinina, que provoca um grande aumento da permeabilidade vascular, levando a edema com pouco ou nenhum eritema; o Histaminérgico, provocado

pela libertação de histamina pelos mastócitos, que determina a vasodilatação com aparecimento de eritema marcado, e prurido, por irritação das terminações nervosas; e o Idiopático, causado por outros mediadores como a serotonina ou outros neurotransmissores (1,2).

O défice de C1- INH conduz à ativação e interação dos mediadores vasoativos dos sistemas de Contato, Fibrinólise, Complemento e Coagulação, condicionando o aumento da permeabilidade vascular (2).

Classificação

Atualmente o AEH, por sua vez, é classificado em duas categorias: AEH com défice de C1-INH e AEH com C1-INH normal (2).

A primeira categoria subdivide-se nos tipos I e II. O mais frequente, correspondente a cerca de 85 a 90% dos casos, é o AEH Tipo I, que se caracteriza por um défice quantitativo, com diminuição dos níveis séricos de C1-INH (1,2,5). No AEH Tipo II, existe um défice qualitativo, ou seja os níveis de C1-INH estão normais ou elevados, no entanto a sua função está diminuída, correspondendo a 10-15% dos casos (1,2,5).

O AEH com C1-INH normal (até 2017 designado como AEH tipo 3), engloba formas mais raras, em que não existe qualquer alteração a nível do C1-INH e inclui o AEH com mutação no gene do fator XII da coagulação (gene FXII), o AEH com mutação no gene da angiopoietina-1 (gene ANGPT1), o AEH com mutação no gene do plasminogénio (gene PLG) e os casos de AEH cuja mutação é desconhecida (2). Estas últimas compartilham algumas características clínicas e, possivelmente, opções terapêuticas, mas não serão abordadas neste trabalho (2).

A tabela 1 apresenta um resumo para as principais diferenças entre os diferentes tipos de AEH (1,2). Importa referir que o C1q apenas está diminuído no Angioedema Adquirido (1).

Angioedema Hereditário			
	Com défice quantitativo de C1-INH (Tipo I)	Com défice qualitativo de C1-INH (Tipo II)	Com C1-INH normal
C1-INH	↓	↔/↑	↔
C4	↓	↓	↔
C3	↔	↔	↔
C1q	↔	↔	↔
História Familiar	Sim; Autossómica dominante.	Sim; Autossómica dominante.	Sim; Mutações nos genes: FXII, ANGPTI, PLG. Mutações desconhecidas.

Tabela 1 - Caracterização dos diferentes tipos de AEH. ↓ - valores diminuídos; ↔ - valores normais; ↑ - valores aumentados. Adaptado das referências (1,2).

Apresentação Clínica

O AEH caracteriza-se por episódios recorrentes de edema não pruriginoso, não associado a urticária e não eritematoso, por vezes acompanhado de ligeiro calor e dor locais, localizado aos tecidos subcutâneo ou submucoso (1,6). Tende a ser assimétrico, circunscrito, envolvendo preferencialmente as extremidades, face e genitais, mas pode atingir outras zonas como a mucosa do aparelho digestivo e respiratório (1,6,7). Tosse e dor pleurítica em contexto de derrame pleural, convulsões e hemiparesia transitória por edema cerebral e envolvimento urinário são raros (4). O local onde ocorre o edema não é fixo, e muitos dos doentes têm crises de angioedema com múltiplos locais afetados (8).

Consoante as áreas anatómicas atingidas, as crises podem ser divididas em graves ou ligeiras (4,5). As graves podem expressar-se sob a forma de: edema da laringe com envolvimento da glote, com evidentes sinais de dificuldade respiratória como estridor, disfonia ou sialorreia, que embora pouco frequente é a principal causa de morte destes doentes; queixas abdominais, que se traduzem por dor tipo cólica isolada ou, em casos mais graves, acompanhada de diarreia e vómitos ou dor abdominal contínua e grave, semelhante a abdómen agudo; ou choque hipovolémico, devido à depleção do compartimento intravascular secundário ao edema (4,5).

Membros da mesma família podem ter formas de apresentação distintas da doença e o mesmo indivíduo pode ter, em tempos diferentes, manifestações também elas diferentes, com duração de períodos inter-críticos muito variáveis, o que torna a evolução

da doença imprevisível (4). Indivíduos portadores da mutação, mas assintomáticos, são casos raros (8).

Normalmente, as manifestações inaugurais da doença têm lugar nas duas primeiras décadas de vida, com a idade média entre os oito e os doze anos, estando o seu início mais precoce relacionado com uma maior gravidade da doença na idade adulta (8,9). Na puberdade existe um aumento da gravidade e frequência dos episódios que pode ser explicado, nas raparigas, pelo aumento dos níveis endógenos de estrogénios (3). Nos rapazes, não se conhece a explicação deste agravamento (3).

O edema subcutâneo é o sintoma inaugural mais comum em idade pediátrica. No entanto, as crises abdominais, manifestadas como dor abdominal ou cólicas recorrentes, são muitas vezes negligenciadas e não reconhecidas como sintoma de AEH por serem muito comuns nesta faixa etária (2,10). Devido ao menor diâmetro da via aérea, a asfixia pode ocorrer num menor espaço de tempo (2).

A maioria das crises de AEH são imprevisíveis e não têm desencadeantes conhecidos, mas as que têm, normalmente são por um dos enumerados na tabela 2 (2,4,9). Neste contexto, e sendo as infeções o principal desencadeante das crises de AEH, importa referir que a vacinação destas crianças é segura e que a prevenção de infeções pode reduzir a frequência das crises (2). Fármacos como os IECAS, que têm como efeito adverso o edema, ou os anticoncecionais, que contêm estrogénios, devem ser evitados (2). No entanto, como desencadeantes de crises em crianças são raros porque estes fármacos normalmente não são usados nesta população (8).

Desencadeantes das Crises de AEH
Infeções.
Trauma local.
<i>Stress</i> físico ou psíquico.
Procedimentos estomatológicos ou cirúrgicos.
Fármacos (IECAS e Anticoncecionais).
Menstruação (Estrogénios).
Exposição ao frio.

Tabela 2 – Desencadeantes das Crises de AEH. Adaptado das referências (2,4,9).

Existe um risco de sobrevalorizar a evicção destes desencadeantes, numa tentativa de diminuir a frequência das crises, pelo que a restrição de atividades e as alterações do estilo de vida devem ser adaptadas a cada caso, individualmente (2).

Uma fase prodrômica caracterizada por astenia, desconforto local, parestesias ou alteração da sensibilidade ou o aparecimento de *eritema marginatum* pode, em alguns casos, acompanhar os episódios agudos de AEH (8,9). Este último surge mais frequentemente na população pediátrica, sendo muitas vezes confundido com urticária (2).

A vigilância, nas primeiras vinte e quatro horas, é crucial uma vez que é neste período de tempo que a sintomatologia tende a evoluir, com atingimento progressivo de diferentes órgãos, com posterior regressão nos dois a cinco dias subsequentes (4).

Diagnóstico

O diagnóstico suspeitado pela clínica e história familiar, é confirmado pela determinação de níveis baixos, quantitativos e funcionais ou apenas funcionais de C1-INH, consoante estejamos perante AEH Tipo I ou Tipo II, respetivamente, acompanhados pela diminuição do C4 (1). Um estudo revelou que a atividade residual de C1-INH está inversamente relacionada com a gravidade da crise, apesar de até então se considerar que não existia qualquer correlação (1,8). Já em relação a C4, está bem estabelecido que os seus níveis diminuem durante a crise aguda e caso se encontrem normais, o diagnóstico pode ser excluído, ou seja, tem um elevado valor preditivo negativo para AEH (1,8,9). É espetável que no AEH os níveis de C3 e CH50 sejam normais, pelo que a sua determinação não é útil (2).

A tabela 3 refere-se aos critérios que são necessários preencher para que se possa estabelecer o diagnóstico de AEH (11). No entanto, é recomendado que os testes sejam repetidos para confirmação do diagnóstico (2).

CrITÉRIOS de DiagnÓstico de Angioedema por Défice de C1-INH	
CrITÉRIOS ClÍnicos	
<i>Major</i>	
1.	Angioedema subcutâneo não inflamatório, autolimitado, sem eritema urticariforme <i>major</i> , frequentemente recorrente e com duração superior a 12 horas.
2.	Dor abdominal sem etiologia orgânica subjacente, com remissão espontânea, frequentemente recorrente e com duração superior a 6 horas.
3.	Edema laríngeo recorrente.
<i>Minor</i>	
4.	História familiar de angioedema recorrente e/ou dor abdominal e/ou edema laríngeo.
CrITÉRIOS Laboratoriais	
1.	Níveis de C1-INH <50% do normal em duas determinações separadas, com o doente em condições basais e >1 ano de idade.
2.	Função do C1-INH <50% do normal em duas determinações separadas, com o doente em condições basais e >1 ano de idade.
3.	Mutação do gene C1-INH que altera a síntese da proteína e/ou função.
O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de 1 critério clínico <i>major</i> e 1 critério laboratorial.	

Tabela 3 – Critérios de Diagnóstico de Angioedema por Défice de C1-inibidor. Adaptado da referência (11).

É importante que o diagnóstico seja estabelecido o mais precocemente possível, idealmente antes da manifestação inaugural, por três razões: pelo risco de esta ser fatal; por forma a diminuir a recorrência do AEH mediante instituição precoce de terapêutica profilática; e permitir definir um plano terapêutico mais adaptado (4,12). Dada esta importância, e uma vez que a probabilidade de herança da mutação no património genético é de 50%, é recomendado que todos os descendentes de doentes com AEH sejam considerados como portadores da doença até que se complete a investigação (2). Por outro lado, é também importante que esta investigação seja feita a todas as crianças com angioedema sem urticária (2).

Por razões económicas, os testes laboratoriais de doseamento e estudo da função do C1-INH são preferíveis à sequenciação do DNA para identificação do gene SERPING1 em termos diagnósticos (2). No entanto, a sequenciação é útil em diversas

situações como: diagnóstico pré-natal, permitindo um correto aconselhamento genético; casos em que os testes laboratoriais são inconclusivos mas a mutação na família é conhecida; crianças com menos de um ano de idade e cujo diagnóstico precoce é fundamental, pois antes dessa idade os níveis de complemento e C1-INH podem ser fisiologicamente mais baixos, o que impossibilita o uso dos testes laboratoriais como método de diagnóstico (2,6,12).

O atraso no diagnóstico justifica-se pela sua baixa incidência, pela falta de conhecimento médico sobre a doença, bem como pela dificuldade a nível do diagnóstico diferencial, uma vez que deste fazem parte os outros tipos de angioedema bem como diversas patologias muito comuns, listadas na tabela 4 (1,2,7,8). Como referido anteriormente, o *eritema marginatum* é muitas vezes confundido com urticária, o que pode levar a um diagnóstico e tratamento incorreto ou insuficiente (2). Por outro lado, em doentes cujas manifestações são limitadas ao trato gastrointestinal (GI), a suspeita é ainda mais dificultada, podendo ser confundida com outras patologias intra-abdominais e condicionar intervenções cirurgias desnecessárias (8). Este atraso no diagnóstico pode atingir dez ou mais anos, com o doente sintomático, especialmente nos casos em que não há história familiar prévia (8).

Diagnóstico Diferencial do AEH
Angioedema Adquirido.
Angioedema provocado por IECA.
Angioedema Histaminérgico.
Angioedema Idiopático.
Alergia Alimentar.
Reação a Picada de Inseto.
Apendicite.

Tabela 4 - Diagnóstico Diferencial do AEH. Adaptado das referências (1,2,8).

Abordagem Terapêutica

O AEH é responsável pela diminuição da Qualidade de Vida (QV) em geral, a nível físico e psicológico, bem como dos desempenhos escolar e profissional (8).

O Questionário de Qualidade de Vida no Angioedema (*Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL)) está validado para os sintomas de Angioedema Bradicinérgico e Histaminérgico (3). Esta ferramenta consiste em dezassete questões de

quatro domínios (função, medo/vergonha, fadiga/humor e alimentos), com cinco respostas cada (3). O doente deverá responder consoante o que ocorreu nas últimas quatro semanas e as pontuações são convertidas numa escala linear de zero a cem (3). Pontuações mais altas estão associadas a maior compromisso da QV (3). O AE-QoL está disponível gratuitamente em diversas línguas incluindo o português, no entanto, só está validado para a idade adulta (13,14).

Quanto mais precoce for o tratamento no decurso de uma crise, independentemente do fármaco utilizado, mais eficaz ele é no controlo da mesma, ajudando a diminuir a sua gravidade, a prevenir complicações, a reduzir a morbilidade e a mortalidade, a aumentar a QV e a produtividade (2,8,12). Tal deve-se ao facto de os fármacos utilizados atuarem no sentido de inibir a formação ou a ação da bradicinina, o que impede a transudação de líquido para os tecidos, e não no sentido de aumentar a sua reabsorção (12).

Em casos de envolvimento laríngeo, facial ou abdominal grave, o tratamento de primeira linha é a administração intravenosa do Concentrado de C1-INH uma vez que corrige diretamente o défice proteico, é bem tolerado e tem um bom perfil de segurança nas crianças (2–4). Devido aos atuais critérios de colheita e preparação, o Concentrado de C1-INH tem o seu risco de infeção e aloimunização praticamente nulo, no entanto, esse risco não se pode excluir, dado ser um derivado sanguíneo (5). Como segunda linha, apenas caso o anterior não esteja disponível, deverá ser administrado Plasma Tratado com Solvente/Detergente e no caso de também este não estar disponível, Plasma Fresco Congelado (PFC) (2,4). No entanto, deverá ser tido em conta que o PFC acarreta o risco de exacerbação paradoxal, no sentido em que a sua administração contempla a administração simultânea de outros substratos da cascata de coagulação, bem como um risco maior de transmissão de infeção (4,5). Recentemente (em 2018) foi aprovado e já se encontra disponível em Portugal, para a idade pediátrica, o Icatibant, um antagonista dos recetores β_2 da Bradicininina, que já era utilizado em adultos e que poderá agora substituir a utilização do Concentrado de C1-INH em crianças com idade igual ou superior a 2 anos (4,15). O Icatibant é um fármaco de administração subcutânea, o que permite que possa ser administrado fora do contexto hospitalar, sendo uma vantagem em relação ao anterior (15). Isto demonstra a importância da aprendizagem, por parte do doente e da sua família, das técnicas de administração da medicação, para que esta possa ser realizada o mais precocemente possível (2).

Como terapêutica de suporte deverá ser tida em conta a intubação endotraqueal em caso de envolvimento da via aérea com risco de asfixia, a analgesia em caso de dor abdominal e a reposição da volémia com fluídos parentéricos por forma a evitar a evolução para desidratação e choque hipovolémico (2,4). Dado que existe um intervalo de trinta minutos a uma hora até que os fármacos comecem a atuar e que a qualquer momento a crise pode evoluir para uma forma grave, mesmo após administração dos mesmos, a vigilância deve manter-se apertada (4).

Existem dois tipos de profilaxia, a curto e a longo prazo, cuja indicação deverá ter em conta a situação de cada doente em particular (4).

A profilaxia a longo prazo é realizada a cada três a quatro dias, preferencialmente com Concentrado de C1-INH, apesar de esta ser uma opção mais cara e incómoda que as subsequentes (3). Tal deve-se ao facto de os Androgénios Modificados (danazol ou estanozolol), apesar de mais eficazes, estarem contraindicados em crianças e adolescentes antes do estadio V de Tanner, devido aos seus efeitos secundários, como atraso de crescimento, virilização, alterações menstruais, alterações do comportamento, dislipidemia, hipertensão arterial, interações medicamentosas, intolerância à glicose, eritrocitose, hepatotoxicidade e tumores hepáticos benignos e malignos (2,3,5). Esta é a razão pela qual é fundamental uma monitorização apertada com uma avaliação analítica (hemograma, bioquímica completa, marcadores de hepatite viral) e uma ecografia abdominal (fígado) antes e durante o tratamento, de três a quatro meses nos primeiros dois anos e, após esse período, de seis em seis meses (5). Os Antifibrinolíticos (ácido tranexâmico (ATX) ou ácido- ϵ -aminocapróico (ϵ -ACA)) também podem ser usados, sendo o ATX o mais fácil de administrar e melhor tolerado (3). Apesar de ser menos eficaz, é preferido aos Androgénios Modificados nas crianças, apresentando como efeitos secundários distúrbios GI, elevação da creatinina quinase e risco de trombose, pelo que estão contraindicados em doentes que tenham trombofilia ou aumento do risco trombótico (2,3). Esta profilaxia está indicada para os doentes com pelo menos uma crise grave ou em que as crises ligeiras sejam muitos frequentes (pelo menos uma por mês, com incapacidade mensal de cinco ou mais dias) (4). Uma vez que os fatores que determinam a sua necessidade (atividade da doença, frequência das crises, QV e rapidez da disponibilidade de terapêutica) variam ao longo do tempo, a sua implementação deve ser avaliada, para todos os doentes, de forma individualizada, em todas as consultas (2).

De referir que os Antifibrinolíticos inibem o plasminogénio e a plasmina e os Androgénios Modificados, por serem substâncias semelhantes à testosterona mas que

foram modificadas, têm o seu potencial anabólico aumentado, o que se pensa estar na origem de um aumento na produção de C1-INH (5). Em Portugal, dos antifibrinolíticos, apenas é comercializado o ϵ -ACA, apesar de o ATX apresentar melhores resultados e melhor tolerância (4,5).

A tabela 5 apresenta os critérios para avaliação da gravidade do AEH e poderá ser útil para a decisão de iniciar, ou não, terapêutica profilática a longo prazo (11).

Critérios para avaliação da gravidade da doença		
Gravidade das Crises		Pontuação
Crises ligeiras (desconforto, sem interferência com as atividades diárias).		0,5 por cada 24 horas.
Crises moderadas (desconforto suficiente para limitar as atividades diárias).		1 por cada 24 horas.
Crises graves (incapacidade para trabalhar ou realizar atividades diárias).		2 por cada 24 horas.
Necessidade de tratamento.		
Tratamento de emergência: conservador, de reposição (C1-inib ou PFC).		5 cada.
Tratamento de emergência: invasivo (intubação, traqueostomia).		25 cada.
Profilaxia a longo prazo > 6 meses.		25
Profilaxia a longo prazo 3-6 meses.		12,5
Pontuação	Classe	Grau
> 30	1	Grave
21-30	2	Moderado
11-20	3	Ligeiro
1-10	4	Mínimo
0	5	Assintomático
Estes parâmetros são determinados no período de 1 ano. A soma das pontuações define a gravidade da doença referente a esse ano.		

Tabela 5 – Critérios para avaliação da gravidade da doença. Adaptado da referência (11).

Na necessidade de o doente efetuar procedimentos médicos a nível estomatológico, endoscópico ou cirúrgico, deve ser realizada profilaxia a curto prazo (4). Esta deve ser ainda considerada durante períodos de aumento antecipado de *stress*, como

o início da escola, épocas de exames, crises familiares ou puberdade, bem como durante períodos de maior risco infeccioso (10). Esta profilaxia tem indicação para ser iniciada uma a seis horas antes do procedimento, com Concentrado de C1-INH ou PFC, ou, em segunda linha, desde cinco dias antes e dois a três dias depois, com androgénios modificados (2,4). Este tipo de profilaxia não é cem por cento eficaz, havendo relatos de casos de doentes que mesmo tendo efetuado a profilaxia desenvolveram edema, e o seu efeito parece estar dependente da dose (2). O edema, se associado a estes procedimentos, surge dentro de 48h (2). Por estes motivos, os doentes devem permanecer sob observação e a terapêutica de crise aguda deve estar disponível para uso imediato, caso seja necessário (2,9). No entanto, raramente é necessária na idade pediátrica, uma vez que as crianças sofrem poucas intervenções cirúrgicas e os procedimentos normalmente são de menor duração (10).

A tabela 6 mostra, de forma sistematizada, o protocolo de atuação proposto na criança (2,5). Este deve ser personalizado para cada doente, considerando diferentes fatores que incluem: idade, frequência e gravidade das crises, comorbilidades, custo da terapêutica, facilidade de acesso a cuidados médicos de emergência, preferências dos doentes e sua família e tratamentos disponíveis (6,9).

Protocolo de Atuação Proposto na Criança
Tratamento da Crise Aguda
Concentrado de C1-INH ou Icatibant
Se não disponível: Plasma Tratado com Solvente/Detergente ou PFC.
Em caso de necessidade:
Internamento em Unidade com condições para intubação endotraqueal ou traqueostomia.
Analgesia.
Reposição da volémia com fluídos parentéricos.
Profilaxia a Longo Prazo
Concentrado de C-INH.
Se não disponível: Antifibrinolíticos (ATX, ou se não disponível ϵ -ACA).
Se ineficaz: Androgénios Modificados.
Profilaxia a Curto Prazo
Concentrado de C1-INH ou PFC, cerca de 60 a 120 minutos antes do procedimento.
Androgénios Modificados nos 5 dias anteriores ao procedimento.

Tabela 6 – Protocolo de Atuação Proposto na Criança. Adaptado das referências (2,5).

Anti-histamínicos, corticóides e imunomoduladores, que resolvem rapidamente casos de angioedema alérgico, não estão indicados no AEH, uma vez que não têm qualquer benefício (6).

Futuramente, fármacos como o C1-INH Recombinante, aprovado em Portugal em Janeiro de 2017, e uma formulação de administração subcutânea de Concentrado de C1-INH em Março de 2018, para adolescentes (idade superior a doze anos) e adultos, mas ainda não comercializadas, poderão vir a fazer parte das indicações farmacológicas do AEH também na idade pediátrica (4,15). Estão em curso ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia e segurança nesta faixa etária (2).

De referir que o Ecallantide, um inibidor da Calicreína Plasmática, aprovado nos Estados Unidos, não se encontra atualmente aprovado na Europa (2).

Outros fármacos como o DX-2930 (anticorpo monoclonal anti-calicreína) e o BCX7353 (inibidor da calicreína) encontram-se em estudo para uso profilático de longo prazo (3). Prevê-se que estas novas terapêuticas, dada a sua eficácia, facilidade de administração (via oral e subcutânea) e reduzida toxicidade, venham a ser um marco na evolução do tratamento do AEH (3).

Com exceção dos doentes recentemente diagnosticados ou que façam terapêutica profilática de longo prazo com androgénios modificados, que devem ser vistos com maior regularidade, como referido anteriormente, os doentes com AEH devem ser acompanhados em consulta anualmente (2).

Um passo fundamental na estratégia terapêutica destes doentes, é desenvolver um plano individual de tratamento, que inclua medidas preventivas e de emergência com instruções claras de como proceder em caso de crise (2). Devem ainda ser aconselhados a ter sempre consigo um documento escrito, onde conste essa mesma informação, bem como a medicação necessária para autoadministração em caso de crise (2).

O esclarecimento da doença e dos seus riscos deverá ser feito a toda a família e à criança, de forma adequada à sua faixa etária, para que esta possa ir aprendendo a lidar com a sua doença, adotando um estilo de vida adequando à sua condição e evitando complicações (2). Do mesmo modo, educadores, professores e profissionais de saúde que lidam com a criança no seu dia-a-dia devem ser informados, preferencialmente por escrito, das medidas a adotar em cada tipo de crise (2). Devido à complexidade e variabilidade inerente ao AEH, estes doentes devem ser acompanhados por um médico com experiência e conhecimento na área, sendo que este deverá estar em estreita relação com as entidades supracitadas (12).

CASO CLÍNICO

JMNG, 34 meses de idade, sexo feminino, raça caucasiana, natural e residente em Vila Chã, sem antecedentes pessoais relevantes. Antecedentes familiares de AEH com défice quantitativo de C1-INH (Tipo I) na família materna, representada na figura 1 (avô (67 anos), prima direita do avô (51 anos), mãe (40 anos), primo direito (9 anos), irmão (12 anos, assintomático)).

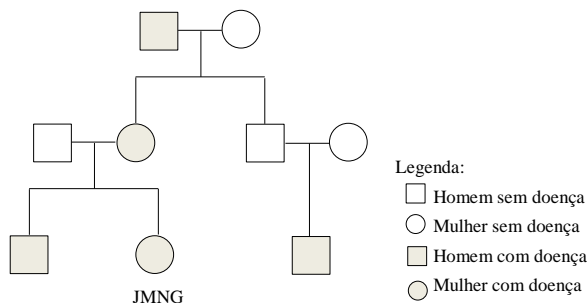


Figura 1 – Genograma.

Em Setembro de 2017, aos 28 meses, inicia quadro de edema duro da mão direita e ambos os pés, de agravamento progressivo, com discreto rubor, dor e calor, sem aparente envolvimento vascular, sem prurido ou urticária associada. Por este motivo, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santa Maria (HSM), onde ficou internada para vigilância clínica. Sem traumatismo precedente. Negava febre, náuseas, vômitos, diarreia ou sintomas de dificuldade respiratória. Negava ingestão *de novo* de fármacos ou alimentos, contacto com tóxicos ou animais. Sem episódios prévios semelhantes. De destacar quadro de varicela concomitante, com sete dias de evolução e sem lesões sugestivas de sobreinfecção bacteriana.

Perante a história familiar e o quadro clínico, colocou-se a hipótese diagnóstica de AEH foi solicitada avaliação analítica, destacando-se o estudo do complemento. A doente apresentava hipocomplementémia com fração de C4 3 mg/dL (VR: 10-40 mg/dL). Nesta altura, o estudo do C1-INH, do C1-INH funcional e do C1q, encontrava-se em curso. Da restante avaliação laboratorial há ainda a referir contagem de Leucócitos de $11.43 \times 10^9/L$ (VR: $5-15 \times 10^9/L$) com $6.53 \times 10^9/L$ de Neutrófilos (VR: $1.5-8.0 \times 10^9/L$) e $3.39 \times 10^9/L$ de Linfócitos (VR: $6.0-9.0 \times 10^9/L$), Velocidade de Sedimentação (VS) de 10mm (VR: <12mm) e Proteína C-Reactiva (PCR) de 0.27 mg/dL (VR: <0.5 mg/dL). Salienta-se ainda função renal sem alterações e ausência de proteinúria e estudo de autoimunidade negativo.

Nesta altura, ainda sem confirmação diagnóstica, como o angioedema tinha localização periférica, sem envolvimento da face, quadro clínico sugestivo de atingimento da glote ou quadro de dor abdominal, optou-se por uma atitude conservadora de

vigilância, sem administração de Concentrado de C1-INH, tendo-se verificado resolução espontânea do quadro, 48h após o início da sintomatologia.

A doente teve alta, após dois dias, com melhoria clínica, mas sem diagnóstico de AEH confirmado, tendo sido referenciada à Consulta de Alergologia Pediátrica.

À data da referida consulta, Outubro de 2017, a criança encontrava-se assintomática, negando qualquer outro episódio de características análogas. Nesta altura foram conhecidos os resultados da restante investigação etiológica realizada em internamento. A doente apresentava diminuição do nível de C1-INH 7,7 mg/dL (VR: 18-32 mg/dL) e função reduzida de C1-INH 60,9% do normal (VR: normal >68%; equívoco 41-67%; anormal <40%). O doseamento de C1q não foi passível de se realizar dada a amostra ser insuficiente.

Confirmando-se o diagnóstico de AEH com Défice quantitativo de C1-INH, foram realçadas as indicações sobre como proceder em caso de crise aguda ou em caso de necessidade de profilaxia. Os pais são portadores de uma carta que informa o diagnóstico da JMNG, com o objetivo de facilitar o tratamento das crises de angioedema em contexto de urgência ou informar da necessidade de tratamentos profiláticos em contexto de outras consultas ou procedimentos médicos invasivos.

DISCUSSÃO

O caso clínico refere-se a uma criança com história familiar positiva de AEH. Esta desenvolveu quadro de edema das extremidades, mais concretamente da mão direita e ambos os pés, compatível com o descrito na literatura para a doença. Este edema caracterizou-se por ser de agravamento progressivo, apresentar um discreto rubor, dor e calor, mas sem aparente envolvimento vascular, prurido ou urticária associada.

Assim sendo, este caso clínico enquadra-se numa crise ligeira, uma vez que não se verificou o desenvolvimento de nenhuma das manifestações das crises graves, nomeadamente envolvimento facial, laríngeo ou abdominal.

Este episódio correspondeu à manifestação inaugural numa criança com menos de três anos, idade inferior à idade média de diagnóstico. Tal permite afirmar que esta criança terá uma maior probabilidade de desenvolver uma forma mais grave da doença na idade adulta, e que deverá ter especial atenção na puberdade, uma vez que é nesta idade que os episódios tendem a ser mais frequentes.

Da história clínica, salienta-se o diagnóstico de varicela, uma infeção que pode ser apontada como o desencadeante provável desta crise de AEH.

Em termos diagnósticos, um dado que corroborava fortemente a hipótese de AEH, mesmo sem o doseamento de C1-INH, é a diminuição marcada de C4 que a doente apresentava.

Importa referir que a evolução clínica favorável com apirexia mantida e a existência de parâmetros de infeção negativos, permitiram afastar, como causa do edema, um quadro de celulite ou de fascíte necrosante.

No dia da consulta confirmou-se o diagnóstico de AEH através do conhecimento dos resultados do doseamento e estudo da função do C1-INH, ambos diminuídos, pelo que o diagnóstico de AEH com défice quantitativo de C1-INH (Tipo I) pôde ser estabelecido. A determinação dos níveis de C1-INH e da sua função deverá ser repetida com a doente assintomática.

No caso relatado o diagnóstico foi célere, aquando a manifestação inaugural, tendo sido fortemente sugerido pela presença de história familiar positiva.

O diagnóstico precoce não foi realizado porque, apesar da Imunoalergologista que acompanha a mãe a ter orientado para trazer a filha à consulta aos 12 meses a mãe não o fez, tendo ainda abandonado a sua própria vigilância. Este facto impossibilitou o rastreio da doente com estabelecimento do diagnóstico prévio à manifestação inaugural, de acordo

com o que as recomendações atuais preconizam para todos os descendentes de doentes com AEH.

Nesta criança, não foi necessária instituição de terapêutica na crise aguda, uma vez que se tratou de uma crise ligeira, como referido, com resolução espontânea do quadro. Por outro lado, dadas as características da crise e o facto de ter sido a primeira, fez com que os critérios para profilaxia a longo prazo não fossem cumpridos e se tenha optado por uma atitude expectante e vigilante.

Como parte integrante da estratégia terapêutica da doente, procedeu-se a ensinamentos verbal e escrito sobre: evicção de fatores precipitantes; necessidade de instituição de terapêutica profilática aquando da realização de procedimentos invasivos e reconhecimento precoce de manifestações de crise aguda. A educação do doente e da família é fundamental para um melhor prognóstico a curto e a longo prazo.

Conclusão

O AEH é uma doença rara, potencialmente fatal, cujo diagnóstico deve ser ponderado em doentes com história familiar positiva e/ou com episódios de angioedema recorrentes sem urticária. Com frequência é diagnosticada tardiamente por dificuldades em realizar o diagnóstico diferencial, uma vez que deste fazem parte patologias muito comuns na idade pediátrica, como é o caso da dor abdominal.

Apesar de ser uma doença com crises frequentes mesmo com terapêutica profilática de longo prazo, portanto, de difícil controlo, o desenvolvimento de novos fármacos e a sua aprovação para uso pediátrico, tem permitido a diminuição da intensidade e frequência das crises de AEH e a morbimortalidade destes doentes, bem como melhorar a sua QV.

Destaco assim a importância do diagnóstico precoce, do aconselhamento correto e da otimização do tratamento como principais metas a atingir na abordagem dos doentes com AEH.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr.^a Joana Fermeiro, por todo o apoio e disponibilidade durante não só a realização deste trabalho, como durante as aulas da área disciplinar de Pediatria I.

Agradeço também à Professora Doutora Maria do Céu Machado, pela oportunidade de desenvolver este trabalho na Clínica Universitária de Pediatria.

À JMNG, a menina do caso clínico e à sua mãe por se terem disponibilizado em me apresentar a sua história.

À minha família, pais e irmã, por sempre me darem a oportunidade de concretizar o meu sonho e nunca terem duvidado dele.

Gostaria de agradecer ao meu namorado, melhor amigo e companheiro, por ser o meu maior apoio.

A todos os meus colegas e companheiros de viagem, não só da Faculdade de Medicina, como também da Faculdade de Farmácia, especialmente Fabiana, Mariana, Andreia e André.

Às meninas das Residências Universitárias Dom Dinis e Egas Moniz, pelo carinho e partilha.

Por último, mas não menos importante, às amigas de longa data, Joana e Margarida, por estarem sempre disponíveis.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferreira MB. ABC das Alergias. 2ª. Lisboa; 2011. 95–102 p.
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2018;11:5:1–20.
3. Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Research* [Internet]. 2017;6(0):1205. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-1205/v1>
4. Martins S, Salgado M, Raposo F, Martinho I, Araújo R. Angioedema recorrente – caso clínico. *Nascer e Crescer* [Internet]. 2014;XXIII:21–4. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/nascercrescer/article/view/8587>
5. Martins P, Gaspar Â, Pires G, Godinho N, Morais de Almeida M, Rosado Pinto J. Angioedema hereditário em idade pediátrica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* [Internet]. 2006;XI:410–20. Available from: https://www.spaic.pt/rpia/arquivos?ano_publicacao=&volume_publicacao=&numero_publicacao=&nome_artigo=Angioedema+hereditário+em+idade+pediátrica&date_from=&date_to=&autores=&palavras_chave=
6. Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric Angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(9).
7. Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2015;75(5):273–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502460>
8. Macginnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):420–7.
9. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2014;112(5):413–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.12.023>

10. Kuhlen JL, Banerji A. Hereditary angioedema: Special consideration in children, women of childbearing age, and the elderly. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(6):425–32.
11. Cadinha S, Castel-Branco M da G, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* [Internet]. 2005;XIII (4):377–93. Available from:
https://www.spaic.pt/rpia/arquivos?ano_publicacao=&volume_publicacao=&numero_publicacao=&nome_artigo=Protocolo+de+diagnóstico%2C+tratamento+e+seguimento+de+doentes+com+angioedema+hereditário&date_from=&date_to=&autores=&palavras_chave=
12. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics* [Internet]. 2016;138(5):e20160575–e20160575. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2016-0575>
13. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012;67(10):1289–98. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12007>
14. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;71(8):1203–9. Available from:
<https://doi.org/10.1111/all.12900>
15. Infarmed [Internet]. [cited 2018 Nov 15]. Available from:
<http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>